

# Akutna bol

## Acute Pain

**VIŠNJA MAJERIĆ KOGLER**

Medicinski fakultet Zagreb, 10000 Zagreb, Šalata 6

**SAŽETAK** Posljednjih desetak godina snažna nocicepcijska somatska i visceralna akutna bol smatra se najvažnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednome postoperacijskom ili posttraumatskom razdoblju te u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom akutnom boli. Poznavanje i razumijevanje neurofiziologije akutne boli te brzih mehanizama koji dovode do pojave kroničnoga bolnog sindroma nalaže primjenu agresivnih modaliteta liječenja akutne boli. Akutna je bol normalan, predvidljiv fiziološki odgovor na štetni podražaj, izazvan akutnom bolešću, koji narušava zdravlje i ugrožava tjelesni integritet te stoga ima upozoravajući zaštitni učinak. Cilj je liječenja potpuno uklanjanje akutne boli multimodalnim pristupom te primjenom koncepta preventivne analgezije. U članku su iznesene ključne preporuke za primjenu neopioidnih, opioidnih i adjuvantnih lijekova u liječenju akutne boli. Istaknute su prednosti regionalnih tehnika liječenja te je kratko prikazano liječenje akutne boli u određenim kliničkim stanjima.

**KLJUČNE RIJEČI:** akutna bol, analgetici, analgetske tehnike

**SUMMARY** Over the last decade, a strong nociceptive somatic and visceral acute pain has been considered as the most important factor in the development of endocrine and metabolic disorders in postoperative and posttraumatic periods or in other painful clinical situations. A better knowledge and understanding of the acute pain neurophysiology and fast pathogenic mechanisms which lead to pain chronification require aggressive pain analgesic strategies. Acute pain is a normal, physiological response to a noxious stimulus and it has a protective function. The aim of treatment is to achieve a complete pain relief with multimodal preventive analgesic techniques. This paper provides an update on pharmacotherapy recommendations, emphasizes the advantages of regional analgesic techniques and discusses the acute pain treatment in special clinical situations.

**KEY WORDS:** acute pain, analgesics, analgesic techniques

### Uvod



Akutna je bol normalan, predvidljiv fiziološki odgovor na mehanički, kemijski ili temperaturni podražaj izazvan kirurškim postupkom, ozljedom ili akutnom bolešću. To je početna faza snažne, trajne nocicepcijske kaskade koja u vrlo kratkom razdoblju zbog razvoja periferne i centralne senzitivacije može prerasti u kroničnu bol.

S obzirom na to da je bol individualan osjećaj, osim senzorne na nju će utjecati emocionalna i kognitivna komponenta (1).

Učinkovita prevencija i liječenje akutne boli etički su i humani postupci koje je nužno uključiti u program kvalitete liječenja bolesnika.

#### **Uzroci loše liječene akutne boli prema definiciji Specijalne interesne grupe za liječenje akutne boli (SIGAP) IASP-a**

Istražujući uzroke nedovoljno učinkovitog liječenja akutne, posebno postoperacijske boli, SIGAP je istaknuo ove činjenice:

- kliničari su nedovoljno educirani o potrebi liječenja akutne boli te o posljedicama neliječenja

- više od 50% svih bolnica u Europi nema pisane vodiče ili protokole za zbrinjavanje boli
- u više od 50% bolnica bol se liječi samo na zahtjev bolesnika
- postoji tendencija da se ne prihvaća intenzitet boli koji navodi bolesnik
- u većini se bolnica procjena intenziteta boli ne provodi
- ne postoji opći konsenzus struke o optimalnom izboru analgetske medikacije i tehnike za pojedina klinička stanja
- ne postoji interdisciplinarna suradnja kliničara u liječenju boli te odgovornost za loše liječenje (2).

Za uspješno liječenje akutne boli nužno je poznavati i priznavati individualne razlike u subjektivnom doživljaju intenziteta boli pri istim kirurškim procedurama, ozljedama ili drugim bolnim stanjima. Genetika, epigenetika, spol i osobna anamneza dovode do razlika u osjetljivosti na bol. Znatne individualne razlike postoje i pri odgovoru na analgetsku terapiju. Psihološki faktori kao što su očekivanja, depresija, anksioznost i strah mogu pogoršati intenzitet i trajanje boli. Osobna vjerovanja i individualno shvaćanje bolnog stanja mogu modulirati intenzitet boli.

TABLICA 1. Sistemski učinci akutne boli

ORGANSKI SUSTAV	UČINAK
kardiovaskularni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porast cirkulirajućih kateholamina</li> <li>• povećana potreba miokarda za kisikom</li> <li>• pad perfuzije tkiva</li> <li>• hiperkoagulabilnost, DVT*</li> </ul>
respiratorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pad FRC-a**, atelektaze</li> <li>• poremećaj refleksa kašlja</li> <li>• hipoksemija</li> <li>• poremećaj omjera ***V/Q</li> </ul>
gastrointestinalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoperfuzija hepatosplanhnikusa</li> <li>• dilatacija želuca</li> <li>• paralitički ileus</li> </ul>
renalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porast razine antidiuretskih hormona</li> </ul>
metabolički	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezistencija na inzulin, katabolizam</li> </ul>
imunosni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napetost, nesanica</li> </ul>

\*DVT - DUBOKA VENSKA TRMBOZA; \*\*FRC - FUNKCIONALNI REZIDUALNI KAPACITET; \*\*\*V / Q - OMJER VENTILACIJA / PERFUZIJA

Unatoč golemu napretku u istraživanju i razumijevanju patofiziologije i neurobiologije boli te postojanju snažnih lijekova i učinkovitih tehnika liječenja boli, neadekvatna kontrola akutne boli češće je pravilo nego izuzetak. Brojne studije pokazuju da se akutna bol učinkovito liječi u manje od 50% bolesnika spomenutih u referenciji (3).

### Negativni učinci nedostatno liječene akutne boli

Posljednjih desetak godina snažna nocicepcijska somatska i visceralna akutna bol smatra se najvažnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednome postoperacijskom ili posttraumatskom razdoblju te u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom boli. Ta stanja stoga obilježavaju porast katabolizma, povećano lučenje stresnih hormona, povećano opterećenje kardiovaskularnog sustava, poremećaj plućne funkcije, pojava hiperkoagulabilnosti, pad fibrinolize, imunosupresija, paralitički ileus, mučnina i povraćanje. Posljedica gore navedenih zbivanja jesu poremećaj u homeostazi glukoze, metabolizmu lipida i proteina te lokalno otpuštanje citokina (IL-1, IL-6, TNF-alfa). Današnji status struke potvrđuje da je neliječena akutna bol tijekom perioperacijskog razdoblja najsnažniji okidač stresnog odgovora koji pokreće vitalno ugrožavajuće kaskade metaboličkog i upalnog odgovora (4, 5). Neučinkovito liječena akutna bol ima niz negativnih učinaka na organe i organske sustave (tablica 1.).

### Progresija akutne boli u kronični bolni sindrom (KBS)

KBS se javlja kao posljedica specifičnih neurobioloških promjena središnjega živčanog sustava (SŽS) uzrokovanih pro-

duženom inflamatornom nocicepcijom te jatrogenim oštećenjem živaca i traje dulje od 3 do 6 mjeseci.

Čimbenike važne za razvoj kroničnoga postoperacijskog bolnog sindroma (KPBS) svrstavamo u:

- preoperacijske – psihološka obilježja bolesnika, preoperacijska funkcija nociceptora, postojanje drugih bolnih sindroma (glavobolja, križobolja, fibromialgija), bol u operacijskoj regiji
- intraoperacijske – tip incizije, oštećenje živčanih struktura, kirurška tehnika
- postoperacijske – intenzitet akutne postoperacijske boli, trajanje boli, medikacija i tehnika liječenja boli, priroda bolesti (6 – 8).

Bol u području kirurške incizije jedinstveni je patološki i nocicepcijski entitet s udruženim karakteristikama inflamatorne nocicepcijske i neuropatske boli. Periferna i centralna senzitivizacija, formiranje ožiljka, promjene u simpatičkome živčanom sustavu, jatrogeno oštećenje živčanih struktura, regionalna upala živaca – pojava kompleksnoga regionalnog bolnog sindroma (CRPS) ima važnu ulogu u kompleksnoj patofiziologiji akutne boli. Opisana nova neuroplastičnost SŽS-a uzrokuje stanje trajne senzitivizacije te dovodi do razvoja KPBS-a (9, 10).

### Multimodalna analgezija

Cilj primjene različitih analgetskih pristupa u liječenju akutne boli jest smanjiti upalni odgovor na mehaničku, kemijsku ili termičku leziju, blokirati aferentni senzorni ulaz, modulirati kaskadu transmisije bolnih signala u kralježničnoj moždini

Grupa	Lijek
neopioidni analgetici	paracetamol, NSAIL*, COX-2 inhibitori, metamizol
slabi opioidi	kodein, tramadol, paracetamol + tramadol ili kodein
jaki opioidi	morfij, petidin, oksikodon, fentanil, remifentanil, sufentanil
adjuvanti	metamin, klonidin, gabapentinoidi, lokalni anestetici

Tablica 2. Analgetici za sistemsku i regionalnu primjenu

\*NSAIL - NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI

te podupirati descendirajući inhibicijski put boli. Poznavanje i razumijevanje neurofiziologije akutne boli te brzih mehanizama koji dovode do pojave kroničnoga bolnog sindroma nalažu primjenu agresivnih modaliteta liječenja akutne boli. Cilj je liječenja potpuno uklanjanje akutne boli multimodalnim pristupom. Primjenjuju se lijekovi različitoga mehanizma djelovanja kako bi se sinergističkim i aditivnim učinkom postigla optimalna analgezija uz minimum nuspojava.

Tako je uobičajena epiduralna primjena opioida s lokalnim anestetikom, paracetamola i/ili NSAIL-a s opioidima kod systemske analgezije. Lijekovi koji blokadom najvažnijih alogenijskih medijatora (glutamat, NMDA) sprečavaju ili smanjuju perifernu i centralnu senzitivaciju primjenjuju se profilaktički, to jest preemtivno.

Balansirana multimodalna analgezija mora biti kontinuirana. Valja je titrirati prema intenzitetu boli. Primjena različitih analgetskih tehnika i lijekova također mora imati minimalno djelovanje na mobilizaciju bolesnika te sa sobom nositi minimalnu mogućnost nastanka nuspojava i komplikacija (11, 12).

### Preventivna analgezija u liječenju postoperacijske boli

Preventivna je analgezija postupak liječenja koji sprečava i zaustavlja bolni podražaj na putu prema središnjemu živčanom sustavu, smanjuje bolni doživljaj, ukupnu ekscitabilnost SŽS-a, razvoj centralne senzitivacije i mogućnost pojave hiperanalgezije i alodinije. Pritom je bitno da se postupak preventivne analgezije započne provoditi preoperacijski, provodi tijekom čitavoga perioperacijskog razdoblja te da uključuje potpunu blokadu provodljivosti živčanog impulsa lokalnim anestetima i suzbijanje ekscitabilnosti središnjega živčanog sustava prije ulaska nocicepcijskog podražaja iz periferije primjenom multimodalnog agresivnog farmakološkog liječenja (13, 14).

Izbor analgetske medikacije i tehnike u liječenju akutne boli ovisi o osobinama pacijenta i uzroku bolnog doživljaja. U obzir se moraju uzeti dob, spol, tjelesno stanje, prijašnja anamneza i sadašnja terapija lijekovima, osobito s oprezom u oslabljenih pacijenata i onih u vulnerabilnoj dobnj skupini.

### Procjena intenziteta boli

Uz poznavanje farmakoterapije i analgetskih metoda učinkovito liječenje AB-a ovisit će o pomnoj evaluaciji bolesnika. Ta evaluacija mora obuhvatiti anamnezu boli, fizikalni pregled bolesnika i plan kontrole boli.

Edukacija bolesnika i mjerenje jačine boli sastavni su dio uspješnosti liječenja AB-a. Nužna je primjena alata primjenjenih dobi i kognitivnim sposobnostima bolesnika. U kliničkoj praksi za kvantifikaciju boli rabe se takozvane skale za bol:

1. Skala izraza lica, od lica s osmijehom do lica sa suzama. Pogodna je za djecu, stare, osobe s kojima je komunikacija ograničena.
2. Verbalna skala (VRS – *verbal rating scale*). Skala se sastoji od pet točaka: bez boli, blaga, umjerena, jaka, veoma jaka. Bolesnika pitamo kakva je jačina njegove boli.
3. Numerička skala (NRS – *numerical rating scale*). To je skala od 0 do 5 ili od 0 do 10. Nula korelira sa „bez boli“, a 5 ili 10 s „najačom mogućom boli“.
4. Vizualna analogna skala (VAS – *visual analogue scale*).

Procjenu intenziteta boli nužno je provesti u mirovanju i pokretu bolesnika te pri kašlju i dubokom disanju (15, 16).

Numerička skala (NRS) i vizualna analogna skala (VAS) najčešće su i najšire primjenjivani alati za procjenu intenziteta akutne boli u odraslih. U bolničkim ustanovama VAS se bilježi kao 5. vitalni znak u rutinskom praćenju kliničkog stanja bolesnika te je indikator kvalitete liječenja akutne boli.

*The Functional Activity Scale score* (FAS score) opisuje tri razine fizičke aktivnosti i jednostavno se primjenjuje uz krevet bolesnika (17).

Primjena analgetika i mnogobrojnih adjuvantnih lijekova tijekom liječenja akutne boli nalaže trajni nadzor ovih kliničkih parametara: frekvencije disanja, sistoličkog tlaka, oksigenacije bolesnika (pulsna oksimetrija) te pojave iznenadnog nemira, grčeva, mučnine i povraćanja.

Primjena opioida nužno zahtijeva bodovnu ocjenu sedacije, a primjena epiduralne analgezije procjenu motorike, senzibiliteta, pojave retencije urina te inkontinencije stolice u točno određenim razmacima.

Procjena intenziteta boli u određenim vremenskim razmacima pridonosi učinkovitijem liječenju akutne boli.

Dokazana je dobra korelacija između vizualne analogne ljestvice i numeričke ljestvice za procjenu intenziteta boli (17, 18).

### Farmakoterapija akutne boli – osnovne napomene

U liječenju akutne boli rabimo neopioidne analgetike, opioidne i pomoćne analgetike (tablice 2. i 3.).

Tablica 3. Preporuka za uporabu neopioidnih analgetika u liječenju akutne boli u perioperacijskoj primjeni

LIJEK	NAČIN DAVANJA	DOZA	MONITORING	NAPOMENA
paracetamol	1. iv. dati 30 minuta prije kraja operacije 2. po., što je prije moguće	4 x 1 g paracetamola  (2 g paracetamola/dan)	ljestvica boli	dozu sniziti kod hepatalne insuficijencije  kombiniraj s NSAIL ili koksibima ili reg. analgezijom za srednju i jaku bol
paracetamol + tramadol fiksna kombinacija	peroralno	2 do maks. 8 tabl./24 h	ljestvica boli	umjerena i srednje jaka bol
NSAIL  KOKSIBI	iv. 30 do 60 minuta prije kraja operacije  po. dati što je prije moguće	NSAIL  1. ketorolak 3 x 30 – 40 mg iv.  2. diklofenak 2 x 75 mg/dan po.  3. ketoprofen 4 x 50 mg/dan po.  KOKSIBI  1. parekoksib 1 – 2 x 40 mg iv.  2. celekoksib 200 mg/dan po.	ljestvica boli  renalna funkcija  GI nuspojave  CV nuspojave koksibi	trajanje analgezije 3 do 5 dana;  mogu se dati zajedno s paracetamolom i opioidima

**Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi** (NSAIL) imaju analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. Pokazuju stropni analgetski učinak, gdje iznad određene vrijednosti povišenje doze ne povećava analgetski učinak, već samo učestalost i težinu nuspojava. U nižim dozama učinkoviti su za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izražen protuupalni učinak. NSAIL je dio režima multimodalne analgezije i može se uz druge vrste analgetika rabiti i kod jake boli (19). Učinkoviti su u liječenju akutne boli u leđima, renalne kolike i primarne dismenoreje (20). Sami za sebe nisu dovoljni za liječenje jake postoperacijske boli. Dani uz opioide, rezultiraju boljom analgezijom, smanjenom potrošnjom opioida i manjom incidencijom postoperacijske mučnine, povraćanja i sedacije (21). Nuspojave NSA-IL-a uglavnom su vezane za kroničnu uporabu i uporabu u starijih bolesnika, ali u određenim situacijama NSAIL već u preporučenim dozama može izazvati različite nuspojave u obliku gastrointestinalnih simptoma (22). Prema zaključku FDA (Food and Drug Administration) iz

2005. „Čini se da kratkotrajna uporaba NSAIL-a, osobito u niskim dozama, za liječenje akutne boli ne podiže rizik od teških kardiovaskularnih incidenata” (23). Danas je poznato da su svi NSAIL-i povezani s povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ostaje preporuka za liječnike i bolesnike o potrebi propisivanja i uzimanja najniže učinkovite doze NSAIL-a potrebne za kontrolu bolesti tijekom najkraćega mogućeg razdoblja liječenja (24). U liječenju postoperacijske boli NSAIL kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ima nisku incidenciju bubrežnih nuspojava (25).

**Paracetamol** pokazuje snažan učinak sniženja potrebne doze opioida za liječenje akutne boli (sniženje doze opioida za 20 – 30%) (26).

Nema dokaza da su bolesnici s iscrpljenim rezervama glutaciona (ciroza, hepatitis C, HIV) u povećanom riziku od jetrene disfunkcije kada su pod kratkotrajnim terapijskim dozama paracetamola za liječenje akutne boli. Oštećenja

jetre uglavnom se događaju kod prekoračenja preporučenih doza. Primijenjen u preporučenim dozama, paracetamol ima malo nuspojava i siguran je lijek.

Paracetamol stupa u interakciju s varfarinom i podiže INR u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (27).

U odnosu na NSAIL paracetamol pokazuje povoljniji profil rizika.

**Metamizol** je analgetik s antipiretskim i spazmolitičkim učinkom. Može se primjenjivati kod srednje jakih do jakih boli, osobito sa spastičnom komponentom. Primjenjuje se parenteralno i peroralno. Maksimalna je doza 5 g/dan podijeljena u 2 – 3 doze. Agranulocitoza je vjerojatno alergijske etiologije i ne može se predvidjeti.

#### **Ključne poruke za primjenu neopioidnih lijekova u liječenju akutne boli**

1. Paracetamol je učinkovit analgetik za akutnu slabu do srednje jaku bol.
2. NSAIL i COX-2 inhibitori posjeduju jednaku analgetsku učinkovitost kod akutne boli.
3. NSAIL u kombinaciji s paracetamolom poboljšava analgeziju.
4. Pažljivim odabirom bolesnika i monitoringom incidencija perioperacijskog renalnog oštećenja induciranog NSAIL-om jest niska.
5. Acetilsalicilna kiselina i NSAIL povećavaju rizik od reoperacije nakon tonzilektomije zbog krvarenja.
6. COX-2 inhibitori i NSAIL posjeduju jednak negativan učinak na renalnu funkciju.
7. Paracetamol, NSAIL i COX-2 inhibitori sastavni su dio multimodalne analgezije.
8. COX-2 inhibitori ne oštećuju funkciju trombocita.

#### **Opijati i opiodi**

Izbor opioidnog analgetika određuju njegova farmakokinetika i farmakodinamska svojstva te potencijal za nastanak nuspojava.

Opioidi se rabe kao sistemski analgetici u liječenju srednje jake i jake akutne boli. Danas su temeljni analgetici u terapiji akutne postoperacijske boli. Dozu opioida valja titrirati prema potrebama bolesnika. Preporučene doze za odgovarajući učinak uglavnom su samo okvirne s obzirom na činjenicu da među bolesnicima postoji velika varijabilnost u odgovoru na opioide uzrokovana genskim polimorfizmom i posljedičnom varijabilnošću u metaboliziranju opioida (28). Incidencija nastanka važnih nuspojava od strane opioidnih analgetika u korelaciji je s dozom. Poželjna svojstva opioidnog analgetika jesu brz početak djelovanja, laka titracija, neakumuliranje lijeka i njegovih metabolita te niska cijena. Sigurna uporaba opioida u liječenju akutne boli podrazumijeva nisku početnu dozu lijeka kojoj se potom u odgovarajućim vremenskim intervalima dodaju ponavljane doze do zadovoljavajućeg odgovora. Do respiratorne depresije zbog

previsoke doze opioida najčešće će doći tek nakon postignute analgezije, a uglavnom joj prethodi sedacija (29).

Renalna i hepatalna insuficijencija kao komorbiditet bolesnika usporava eliminaciju opioidnog analgetika i njegovih metabolita.

**Kodein** je prirodni opioid koji posjeduje  $\frac{1}{3}$  do  $\frac{1}{4}$  potentnosti morfija. Profil mu je nuspojava loš u usporedbi s oksikodonom. Prisutan je problem interindividualne razlike u metaboliziranju kodeina gdje 20% bolesnika slabo metabolizira kodein do morfija i u njih je visok postotak neuspješne analgezije. Nasuprot tomu dio bolesnika spada u brze metabolizatore kod kojih postoji rizik od sedacije i respiratorne depresije.

**Kodein, tramadol** te fiksna kombinacija **tramadola i paracetamola** slabi su opiodi koji se primjenjuju u liječenju srednje jake akutne boli.

**Tramadol hidroklorid** analgetik je s centralnim dvostrukim mehanizmom djelovanja. Osim djelovanja na opijatne receptore inhibira i preuzimanje serotonina i noradrenalina s presinapse te je stoga učinkovit u liječenju akutne nociceptijske i neurogene boli srednje jakog do jakog intenziteta. Kod narušene funkcije jetre ili bubrega nužna je prilagodba doze. Bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega praktično su jedina skupina bolesnika u koje tramadol može dovesti do respiratorne depresije kada je primijenjen u analgetskim dozama. Kao i kod kodeina postoji interindividualna razlika u metabolizmu koja može dovesti do pojačane ili neuspjele analgezije. Potreban je oprez kod bolesnika koji su na terapiji SSRI-jem zbog mogućnosti izazivanja serotonin-skog sindroma.

Tramadol ima manji negativni učinak na gastrointestinalni motilitet od morfija. Najčešće nuspojave tramadola jesu mučnina i povraćanje s incidencijom usporedivom s ostalim opioidima. U usporedbi s drugim analgeticima tramadol primijenjen u preporučenim dozama ne povećava incidenciju epileptičnih napadaja (30, 31).

Danas su dostupne fiksne kombinacije neopioidnih analgetika s opioidnim analgeticima, kao dio koncepta preporučene primjene multimodalne analgezije. Ona uključuje mogućnost davanja paracetamola s kodeinom ili tramadolom u fiksnoj kombinaciji uz bolji analgetski učinak i manju učestalost nuspojava svojstvenih NSAIL-u. Tramadol se može dati 50 – 100 mg im. ili iv. (aplicirati tijekom 15 – 30 minuta) svaka 4 – 6 sati ili 50 – 100 mg oralno svakih 6 – 8 sati. Kada se postigne optimalna doza, prelazi se na dozu održavanja.

**Morfij** je kamen temeljac u terapiji jake akutne boli i standard je za usporedbu s drugim opioidnim analgeticima. Aktivni metaboliti uzrokuju produljenje sedacije u uvjetima renalne insuficijencije.

**Fentanil** je sintetski opioid dobro topljiv u mastima, 100 puta potentniji od morfina. Fentanil je našao svoje mjesto u terapiji jake akutne boli s obzirom na to da mu djelovanje



Tablica 4. Načini sistemske primjene analgetika

NAČIN PRIMJENE	KOMENTAR
peroralna primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· jednostavnost primjene, prihvaćenost od strane bolesnika</li> <li>· upotreba limitirana povraćanjem, odgođenim želučanim pražnjenjem</li> </ul>
intravenska primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· intravenske bolusne doze – dobro za titraciju analgetskog učinka</li> <li>· kontinuirana iv. infuzija – prednost konstantna plazmatska razina, limitiranost mijenjanjem intenziteta boli, PCA*</li> </ul>
intramuskularna i supkutana primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· nedostatak: polagan nastup djelovanja</li> </ul>
rektalna primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· izbor kod nemogućega peroralnog unosa</li> <li>· ograničenje: varijabilnost apsorpcije, kolorektalna operacija, preegzistirajuće rektalne lezije</li> </ul>
transdermalna primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· TTS** fentanil kao PCA sistem za APB***</li> </ul>
transmukozna primjena	<ul style="list-style-type: none"> <li>· bukalno OTFC fentanil (oralni transmukozni fentanil citrat)</li> <li>· sublingvalni buprenorfin</li> </ul>

\*PCA - PATIENT CONTROLLED ANALGESIA; \*\*TTS - TRASDERMALNI TERAPEUTSKI SUSTAV; \*\*\*APB - AKUTNA POSTOPERACIJSKA BOL

brzo počinje. Budući da nema aktivne metabolite, sigurno se primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i jetre. Ponovljene doze mogu dovesti do akumulacije i prolongiranog učinka.

**Fentanil, sufentanil i remifentanil** snažni su opioidi koji se uglavnom primjenjuju u liječenju akutne postoperacijske i posttraumatske boli vrlo jakog intenziteta u stacionarnim ustanovama.

**Petidin** je sintetski opioid koji u suvremenoj farmakoterapiji akutne boli sve rjeđe nalazi svoje mjesto. Uzrokuje spazam Oddijeva sfinktera te veću učestalost mučnine i povraćanja nego morfij. Akumulacija njegova aktivnog metabolita norpetidina odgovorna je za neurotoksičnost koja se manifestira kao tremor i multifokalni mioklonus (32).

**Oksikodon** primijenjen peroralno zbog dobre je bioraspodjelivosti (60 – 80%) i snažnog učinka (dva puta jači od morfina) našao svoje mjesto u liječenju akutne boli jakog intenziteta. Klinička primjena upućuje na manju učestalost mučnine i povraćanja te blaži sedacijski učinak od morfina.

**Metadon** je sintetski opioidni agonist u prosjeku približno 5 puta potentniji od morfija. Postoji velika interindividualna varijabilnost u početnom postizanju stabilne plazmatske koncentracije pa je zbog opasnosti od odgođene respiratorne depresije potrebna pažljiva početna titracija lijeka. Metadon je koristan u bolesnika u kojih se razvila opioidna tolerancija ili koji slabo ili uopće ne odgovaraju na morfij te u onih koji su u opioidnoj hiperalgiziji. Kod bolesnika u kojih se razvila tolerancija rabi se kao adjuvantni opioid ili primarni opioid (33).

### Kliničke preporuke za primjenu opioida u liječenju akutne boli

1. Ne primjenjuj oblike lijekova s odgođenim otpuštanjem.
2. Ne postoje dokazi da je jedan opioid bolji od drugoga.
3. Petidin se zbog oslobađanja toksičnih dugodjelujućih metabolita ne primjenjuje ako je nužno u više navrata ponoviti dozu lijeka.
4. U liječenju boli izazvanih kolikama petidin nema prednost pred morfinom.
5. Ako se u bolesnika ne postiže zadovoljavajuća analgezija, mogući uzroci jesu:
  - preniska doza lijeka
  - preveliki intervali između doza
  - interindividualne razlike (genski polimorfizam)
  - nedostatan individualno titriranje i uzimanje u obzir posebnih potreba bolesnika.

### Adjuvantni analgetici

Najčešće primjenjivani adjuvantni analgetici jesu klonidin, ketamin, gabapentin i pregabalin.

**Klonidin** je agonist  $\alpha$ -adrenergičkih receptora. Primijenjen s opioidnim analgeticima, postiže sinergističko djelovanje (34).

**Ketamin** je antagonist NMDA receptora (antagonist N-metil-D-aspartat receptora), veže se nekompetitivno za fenciklidinsko mjesto na njemu.

Za blokadu NMDA receptora dostatne su niske doze ketamina čime se izbjegava i ova nuspojava.

Preporučene doze jesu:

- intramuskularno bolus manji od 2 mg/kg tj. t.
- intravenski 1 mg/kg tj. t.
- kontinuirani iv. 20  $\mu$ g/kg/minutu.

Opravdana je kombinacija opioida i ketamina zajedno. Bolji je analgetski učinak sa smanjenom incidencijom nuspojava. Osim ketamina u kliničkoj se praksi rabi i dekstrometorfan. Ketamin se uglavnom daje u perioperacijskom razdoblju, početna mu je doza 0,1 – 0,25 mg/kg na početku operacije, a može se primjenjivati i u kontinuiranoj infuziji. U analgetskim dozama malena je vjerojatnost izazivanja halucinacija. Ketamin je osobito koristan za liječenje postoperacijske boli u bolesnika u kojih se razvila tolerancija na opioide (35).

Od antikonvulziva u liječenju akutne boli najveća je važnost **gabapentina** i **pregabalina**. Gotovo da i nemaju hemodinamskog učinka. Najčešće se rabe prijeoperacijski sukladno s konceptom preventivne analgezije ili neposredno nakon akutne traume u dozama od 1200 mg gabapentin i 150 mg pregabalin. Smanjuju potrebu za opioidima (36).

#### Lokalni anestetici

Bupivakain 0,25 – 0,5% racemična je mješavina stereoisomera za injekcije. Primjenjuje se za regionalne blokove, epiduralnu i spinalnu anesteziju/analgeziju.

Levobupivakain je 0,1 – 0,75%-tna otopina levo (S) izomera bupivakaina. Namjena i načini primjene istovjetni su kao kod običnog bupivakaina uz manji potencijal kardiotoksičnosti. Ropivakain 0,2%, 0,5%, 0,75% i 1%-tna otopina za injekcije primjenjuje se za regionalne blokove, epiduralnu i nešto rjeđe spinalnu anesteziju/analgeziju. Pokazuje manju kardiotoksičnost i manje izražen motorički blok od bupivakaina.

#### Ključne poruke za primjenu lokalnih anestetika u terapiji APB-a

1. Ne postoji bitna razlika između bupivakaina, levobupivakaina i ropivakaina kada se daju u niskim dozama za regionalnu analgeziju u smislu kvalitete analgezije ili motorne blokade (37).

2. Kardiovaskularna toksičnost i toksičnost stereospecifičnih izomera levobupivakaina i ropivakaina za SŽS manja je u odnosu na racemični bupivakain (37).

#### Tehnike liječenja akutne boli

##### Sistemska primjena analgetika u liječenju akutne boli

Odabir načina sistemske primjene lijekova ovisi o etiologiji, jačini, lokaciji i tipu boli te statusu bolesnika.

Na tablici 4. dani su mogući načini sistemske primjene lijekova te njihova osobitost vezana uz liječenje akutne boli.

**PCA** (*Patient controlled analgesia*) oblik je analgezije koji pretpostavlja aktivno sudjelovanje bolesnika u kontroli analgezije. Svrha mu je osigurati stabilnu koncentraciju analgetika u tkivima i trajan analgetički učinak. Unaprijed su određene bolusna doza opterećenja kojom osiguravamo početnu analgeziju, maksimalna doza i doza održavanja, kao i najkraći interval između dvije doze (*lockout interval*). Bolesnik sam određuje učestalost injiciranja bolusne doze, a *lockout interval* (najčešće 10 min) sprečava primjenu nove doze

lijeka prije nego što je nastupio maksimalan učinak prethodne. Praktična primjena ove metode analgezije ograničena je na svjesne, kontaktibilne bolesnike. Lijekovi se mogu aplicirati intravenski, supkutano ili u epiduralni prostor.

Komplikacije sistemske primjene opioida jesu pretjerana sedacija, respiracijska depresija, hipotenzija, svrbež kože, mučnina, povraćanje, usporena peristaltika, retencija želučanog sadržaja, a učestalije su u starijih bolesnika s oštećenjem funkcije pojedinih organa.

#### Regionalne tehnike analgezije u liječenju akutne boli

**Spinalna i epiduralna** analgezija često se rabe kao samostalne anesteziološke tehnike ili u kombinaciji s općom anestezijom. Epiduralna analgezija podrazumijeva dopremu lijeka u potencijalni prostor površno od dure mater, a spinalna/intratekalna analgezija dopremu lijeka u prostor ispunjen cerebrospinalnom tekućinom. Za epiduralnu/spinalnu analgeziju najčešće se rabe lokalni anestetici, u kombinaciji s opioidima i/ili adjuvantnim lijekovima klonidinom i ketaminom.

Prednosti spinalne/epiduralne analgezije jesu visoka kvaliteta analgezije, zadovoljstvo bolesnika, mogućnost produljene uporabe postavljanjem katetera za kontinuirano ili intermitentno doziranje lijekova.

Za primjenu epiduralne analgezije vrijede ove činjenice:

- tehnike epiduralne analgezije za sve tipove kirurških zahvata omogućuju bolji analgetski učinak u odnosu na parenteralnu opioidnu primjenu
- u odnosu na parenteralnu primjenu opioida lokalni anestetici primijenjeni epiduralno reduciraju nastanak plućnih komplikacija uz poboljšanje oksigenacije
- torakalna epiduralna analgezija poboljšava oporavak crijeva nakon abdominalnih operacija, reducira postoperacijsku učestalost nastanka infarkta miokarda
- nema udruženosti epiduralne analgezije s dehiscencijom anastomoze nakon operacije na crijevima
- kod bolesnika s frakturom rebra torakalna epiduralna analgezija reducira incidenciju pneumonije i potrebu za mehaničkom ventilacijom
- lumbalna epiduralna analgezija reducira okluziju presatka nakon perifernih vaskularnih kirurških zahvata (38 – 40).

#### Regionalni živčani blokovi

Regionalni blokovi živaca rabe se u liječenju akutne boli za analgeziju do kirurškog zahvata, kiruršku anesteziju i postoperacijsku analgeziju. Prema potrebi uvođenjem katetera za kontinuiranu dostavu anestetika moguće je znatno produljiti efikasnu analgeziju. Prednosti regionalnih blokova jesu iznimna kvaliteta analgezije i zadovoljstvo bolesnika, smanjivanje potrebe za opioidima, izbjegavanje opće anestezije te nuspojava i rizika povezanih s tim lijekovima, smanjivanje kirurškoga stresnog odgovora, ubrzanje oporavka, brži početak rehabilitacije i kraći boravak u bolnici. Regionalni su blokovi sigurni, za njih je vezan malen postotak komplikacija.

Tablica 5. Analgezija usmjerena prema vrsti kirurškog zahvata

OČEKIVANI INTENZITET BOLI	KIRURŠKI ZAHVAT	PREPORUČENA ANALGEZIJA
blaga bol	ingvinalna kila, laparoskopija, operacija vena	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paracetamol, infiltracija rane lokalnim anestetikom</li> <li>• NSAIL*</li> <li>• regionalna analgezija + slabi opioid ili titracija jakim opioidom kao dodatna analgezija</li> </ul>
srednje jaka bol	artroplastika kuka, histerektomija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paracetamol, infiltracija rane lokalnim anestetikom</li> <li>• NSAIL*</li> <li>• periferni živčani blok (bolus ili kontinuirana infuzija) ili opioidi kao PCA**</li> </ul>
jaka bol	torakotomija, operacije gornjeg dijela abdomena, operacije aorte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paracetamol, infiltracija rane lokalnim anestetikom</li> <li>• NSAIL*</li> <li>• epiduralna analgezija ili opioidi kao iv. PCA</li> </ul>

\*NSAIL - NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI, \*\*PCA - PATIENT CONTROLLED ANALGESIA

### Preporuke za liječenje postoperacijske boli prema vrsti kirurškog zahvata

Studija PROSPECT (*Procedure specific postoperative pain management*) navodi preporuke za liječenje akutne postoperacijske boli utemeljene na dokazima i navedene na tablici 5. (41).

### Liječenje akutne boli u posebnim kliničkim stanjima

Za većinu analgetika ne postoje čvrste preporuke za primjenu tijekom **trudnoće**. Gotovo svi analgetici prolaze uteroplacentarnu barijeru.

Opće preporuke nalažu strogu procjenu kliničkog stanja, primjenu najniže učinkovite doze analgetika tijekom najkraćeg vremena postupka. Prije sistemske primjene preporučuje se liječenje topicima. Preporučuje se primjena što manje lijekova u što nižoj dozi.

Primjena **paracetamola** u preporučenim dozama smatra se sigurnom, dok o primjeni NSAIL opijata te adjuvantnih lijekova ne postoji dovoljno kliničkih podataka. Zbog niza mogućih štetnih učinaka na tijek porođaja i stanje čeda uzimanje salicilata u trudnoći treba izostaviti.

**Ishemija miokarda** uvijek je praćena snažnom boli, izrazitom uznemirenošću, respiracijskim distresom te kliničkom slikom porasta tonusa simpatikusa i oslobađanja kateholamina.

Intravenska primjena **morfina** kao analgetika izbora, titrirana prema općemu kliničkom stanju bolesnika (2 – 5 mg),

može se ponoviti nakon 5 – 10 min, učinkovito uklanja bol, napetost, dispneju te svojim vazodilatacijskim učinkom povoljno utječe na funkciju srca (42).

**Akutna abdominalna bol** ima svoje izvorište u brojnim somatskim i visceralnim strukturama, može biti prenesena te imati i obilježja neuropatske boli.

Najčešći uzroci akutne boli u gornjem dijelu trbuha jesu akutni kolecistitis, akutni pankreatitis i perforirani ulkus. U srednjem dijelu su: crijevna opstrukcija, mezenterijalna ishemija i apendicitis u ranoj fazi. U donjem dijelu abdomena akutnu bol najčešće uzrokuju: divertikulitis, apendicitis te ginekološki i urološki poremećaji.

Grčevita se bol definira kao ritmička bol koja nastaje kao posljedica intermitentnog spazma. Najčešće je posljedica žučnih ili bubrežnih kolika te crijevne opstrukcije.

Propisivanje analgetika za liječenje akutne boli u trbuhu dugo je bilo zanemarivano zbog straha da se ne prikrije teška dijagnoza, što bi uzrokovalo kašnjenje potrebne kirurške intervencije. Prema izvješću IASP-a taj je strah nedokazan jer su brojne randomizirane, kontrolirane studije dokazale da pažljivo titriranje iv. opioida neće prikriti klinički nalaz niti povećati stopu dijagnostičkih pogrešaka ili odgoditi odgovarajuću kiruršku intervenciju (43).

Prilikom ordiniranja analgetske terapije izbor analgetika ovisit će o vrsti i intenzitetu boli prema trostupanjskoj ljestvici SZO-a.

Najsigurnija je primjena analgetika intravenskim putem. Intramuskularna, supkutana nije preporučljiva zbog upitne apsorpcije i otežane i nesigurne titracije. U odabranim



slučajevima primjena supozitorija je učinkovita. Prilikom titracije analgetske terapije važno je izbjeći sedativni efekt i očuvati psihičku i fizičku stabilnost bolesnika. To ćemo postići čestim ponavljanjem niskih doza analgetika.

Bol izazvana **renalnim kolikama** ishemička je bol nastala rastezanjem muskulature uretera pri snažnim kontrakcijama. Bol je praćena pojavom kutane hiperalgezije u području kutane distribucije živčanih završetaka Th11, Th12 i L1. Nemogućnost otjecanja urina dovodi do znatnog porasta tlaka i rastezanja mokraćnih putova. Javlja se izrazito snažna visceralna nocicepcijska bol. Multimodalni pristup liječenju nalaže primjenu **NSAIL-a** koji su zbog svog mehanizma djelovanja učinkoviti u liječenju renalnih i bilijarnih kolika te znatno snižava nužnu dozu primijenjenog opioida. Primjena **morfina** ne povećava uretralni spazam i učinkovito uklanja renalnu koliku (44).

## ZAKLJUČAK

Nedostatno liječena akutna bol najvažniji je čimbenik razvoja snažnoga stresnog odgovora te okidač pojave niza teških komplikacija. KBS je velik i još neprepoznat klinički problem koji trajno utječe na radnu sposobnost, ukupnu kvalitetu života bolesnika te zdravstvenu potrošnju. Akutna je bol normalan, predvidljiv fiziološki odgovor na štetni podražaj izazvan akutnom bolesti koji narušava zdravlje i ugrožava tjelesni integritet te stoga ima upozoravajući zaštitni učinak. Liječenje akutne boli i sprečavanje razvoja KBS-a temeljem novih patofizioloških spoznaja nalaže primjenu agresivne multimodalne preventivne analgezije u okviru multidisciplinarnog pristupa brze funkcionalne rehabilitacije bolesnika.

U okviru akutnog servisa za liječenje boli moguće je uspostaviti sustav multidisciplinarnog pristupa bolesnicima koji uključuje: optimalno planiranje tehnike analgezije i farmakoterapije, edukaciju bolesnika, procjenu čimbenika rizika od razvoja kroničnoga bolnog sindroma – psihosocijalni profil bolesnika, stupanj anksioznosti. Usto pridonosi provođenju učinkovite fizikalne terapije te ukupne funkcionalne rehabilitacije bolesnika.

## LITERATURA

1. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine 2005. 2. izd.
2. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, Neugebauer EA, Schwenk W, Torres LM, Viel E. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central/Southern European countries. *Pain* 2008;136:134–141.
3. Neugebauer E, Hempel K, Sauerland S, Lempa M, Koch G. The status of perioperative treatment of pain in Germany. Results of a representative and anonymous survey of 1,000 surgical clinics. *Chirurg* 1998;69:461–466.
4. Kehlet H. Effects of postoperative pain relief on outcome. 2005; An updated review: Refresher course syllabus. IASP Press. Seattle 277–281.
5. Carli F, Schrickler T. Modification of metabolic response to surgery by neural blockade. U: Cousins MJ i sur. (ur.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Management*, 4. izd., Philadelphia: Lippincott, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 2010.
6. Kehlet H, Jansen TS. Persistent postsurgical pain. Risk factors and prevention. *The Lancet* 2006;367:1618–1625 (1).
7. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: Epidemiology and clinical complication for acute pain management. *Acute Pain* 2006;8:73–81.
8. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101(1):77–86.
9. Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of incisional pain. *Anaesth Clin North Am* 2005;23:1–20.
10. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010;105:69–85.
11. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain* 2008;137:233–234.
12. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK i sur. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101:832–840.
13. Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13–27.
14. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2006;19:551–555.
15. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB i sur. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998;86:102–106.
16. Dworkin RH, Jensen MP, Gammatoni AR i sur. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118–126.
17. Scott DA, McDonald WM. Assessment, Measurement and History. U: *Textbook of Clinical Pain Management*. 2. izd. MacIntyre PE, Rowbotham D i Walker S (ur). 2005.
18. Murphy DF, McDonald A, Power C i sur. Measurement of pain: A comparison of the visual analogy, with a non visual analog scale. *Clin J Pain* 1998;3:191–197.

19. Working Group of Pain Management (WGPM): Optimising Pain Management: New Guidelines for the Treatment Moderate to Severe Pain. *Analgesic Bulletin* 2005;1:1-8.
20. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* (1):CD 000396.
21. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-703.
22. Juhlin T, Björkman S, Höglund P. Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE inhibitors. *European Journal of Heart Failure* 2005;7:1049-1056.
23. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:73.
24. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija. Drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2014; 476-483.*
25. Lee C, Gnanasegaram D, Maloba M. Best evidence topic report. Rectal or intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute renal colic. *Emerg Med J* 2005;22:653-654.
26. Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-226.
27. Parra D, Beckey NP, Stevans GR. The effect of acetaminophen on international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:675-683.
28. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):S10-24.
29. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S i sur. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007;132:289-300.
30. Barnung SK, Treschow M, Borgbjerg FM. Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function. *Pain* 1997;71:111-112.
31. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI i sur. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001;92(5):1319-1321.
32. O'Connor A, Schug SA, Cardwell H. A comparison of the efficacy and safety of morphine and pethidine as analgesia for suspected renal colic in the emergency setting. *J Accid Emerg Med* 2000;17:261-264.
33. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005;19:13-24.
34. Casati A, Vinciguerra F, Cappelleri G i sur. Adding clonidine to the induction bolus and postoperative infusion during continuous femoral nerve block delays recovery of motor function after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:866-872.
35. Mccartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systemic review of the role of N-Methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;19:1385-1400.
36. Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control – a metaanalysis. *Pain Res Manag* 2007;12:85-92.
37. Guay J. The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *J Anesth* 2006;20:335-40.
38. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S i sur. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
39. Bauer C, Hentz JG, Ducrocq X i sur. Lung function after lobectomy: a randomized, double-blinded trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intravenous morphine for patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2007;105:238-44.
40. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-61.
41. Kehlet H. Procedure-specific postoperative pain management. *Anesthesiol Clin N Am* 2005b;23:203-210.
42. Majerić-Kogler V, Špiček-Macan J, Kogler J. Liječenje boli u prsnome košu. U: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M. *Bol – uzroci i liječenje*. Zagreb; Medicinska naklada, 2011; 178-183.
43. Ranji SR, Goldman LE, Simel DL. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA* 2006;296:1764-1774.
44. Perko Z, Kraljević J. Visceralna bol u trbuhu. U: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M. *Bol – uzroci i liječenje*. Zagreb; Medicinska naklada 2011;167-173.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler, dr. med.  
 Medicinski fakultet Zagreb  
 10000 Zagreb  
 Šalata 6

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 11. 2013.

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. 2. 2014.

